

LUCAS MELLO PIONER

**PARKINSONISMO EM UMA POPULAÇÃO
IDOSA ASILAR**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2005**

LUCAS MELLO PIONER

**PARKINSONISMO EM UMA POPULAÇÃO
IDOSA ASILAR**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Ernani Lange de São Thiago

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Trevisol Bittencourt

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2005

“Possa eu jamais me esquecer de que o paciente é meu semelhante transido de dor. Que jamais o considere mero receptáculo de doença.”

Maimônides
(Médico-filósofo, séc. XII)

A Tanara Ramlow da Silva, exemplo de
companheirismo e amor, cuja paciência e
perseverança contribuíram de forma
decisiva para me tornar uma pessoa
melhor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os membros da minha família, pelo que fizeram por mim em todos esses anos, e em especial aos meus pais, João Clacénir Schmidt Pioner e Onilda Mello Pioner, acima de tudo e de todos, pela educação e suporte emocional que me deram.

Aos queridos Guilherme Henrique Espíndola e Rafaela Frare Schwingel, exemplos de verdadeira amizade, e aos demais companheiros de faculdade, pelos ótimos momentos compartilhados no decorrer desses seis longos anos.

A Tanara Ramlow da Silva, pessoa maravilhosa que transformou minha vida, pelo companheirismo, compreensão e capacidade de perdoar, e pelo constante estímulo na realização desse estudo.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Paulo César Trevisol Bittencourt, pelos ensinamentos, paciência, confiança e dedicação, e pela certeza de que nosso vínculo e parceria não findarão com o término dessa etapa.

Agradeço ainda a todos funcionários do Lar da Terceira Idade São Francisco de Assis, por abrirem as portas da instituição para esse estudo e pela simpatia e ótima acolhida que lá sempre encontrei.

E, em especial, meu muito obrigado aos pacientes sujeitos dessa pesquisa e seus familiares, por consentirem em fazer parte do estudo, contribuindo para a constante evolução da ciência médica.

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	vii
2. SUMMARY.....	viii
3. INTRODUÇÃO.....	01
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	06
5. OBJETIVOS.....	13
6. MÉTODOS.....	14
7. RESULTADOS.....	16
8. DISCUSSÃO.....	18
9. CONCLUSÃO.....	20
10. NORMAS ADOTADAS.....	21
11. REFERÊNCIAS.....	22

RESUMO

Objetivos: averiguar a prevalência de parkinsonismo (PK) e suas causas em uma população idosa asilar, com especial enfoque para a presença de parkinsonismo induzido por drogas (PID). **Métodos:** Acompanhamos 47 indivíduos idosos, de ambos os sexos, residentes em uma instituição de repouso asilar na Grande Florianópolis. Os dados foram obtidos através de anamnese e exame neurológico conduzidos pelos autores, complementados por informações obtidas junto aos familiares e prontuários. **Resultados:** Dos 47 pacientes, 31 (66%) eram do sexo feminino e 16 (34%) do sexo masculino. A idade média foi de 79,5 anos (60 a 99 anos). Encontramos 9 indivíduos (19,15%) com o diagnóstico de PK, todos do sexo feminino. Entre os pacientes com o diagnóstico de PK, 5 (55,55%) correspondiam a PID e 4 (44,45%) à Doença de Parkinson Idiopática (DPI). Da amostra total, 5 indivíduos (10,64%) apresentavam PID. As drogas envolvidas no processo foram neurolépticos (haloperidol e levomepromazina) e bloqueadores de canais de cálcio (cinarizina/flunarizina). **Conclusão:** A prevalência de PK encontrada nesta população (19,15%) foi muito superior à da população geral, com PID correspondendo a 55,55% dos casos de PK, bem acima do esperado. A principal causa deste fato é iatrogenia, com prescrição abusiva de drogas lesivas ao SNC. Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) dizia ...”*todas as substâncias são venenosas; não há nenhuma que não o seja. É a dosagem certa que distingue entre o veneno e o remédio*”. Frente às revolucionárias pílulas oferecidas diuturnamente pela indústria farmacêutica o legado de Paracelso deveria ser evocado por todos aqueles envolvidos no ensino sábio da Medicina.

SUMMARY

Objective: To get data on the prevalence and aetiology of parkinsonism among old people living at a nursing home. **Methods:** We assessed 47 persons living at a nursing home nearby Florianópolis. The data were obtained by clinical interview and neurological examination performed by the authors, in addition with analysis of their medical records and interview of relatives as well. **Results:** Most of the sample were female, 31 (66%). Their age ranged from 60 to 99 years old (mean 79,5 years). We found 9 subjects (19,15%) with PK, all of them (100%) women. These patients presenting PK, 5 (55,55%) had drug-induced parkinsonism (DIP), and the others 4 (44,45%) had idiopathic Parkinson's disease. DIP was affecting 10,64% of the sample. The related drugs were neuroleptics (haloperidol and levomepromazine) and calcium channel blockers (cinnarizine and flunarizine). **Conclusions:** The prevalence of PK found in this people (19,15%) was very much higher than those expected to see in the general population. DIP was responsible for 55,55% of all patients suffering from PK. The main reason for this exaggerated DIP prevalence is the misuse of drugs to treat minor symptoms, behavioral or not, usually showed by these peculiar persons. Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) says ...*"all substances are poisonous; and there is no exception. It is the right dosage that help us to distinguish between the poison to remedy"*. Ahead the massive *revolutionary medicines* offered by the pharmaceutical industries nowadays the Paracelsus legacy should be reminded by all professors connected to wisdom medical teaching.

1

INTRODUÇÃO

Parkinsonismo (PK) é o mais freqüente transtorno neurológico não vascular em idosos¹. Seu diagnóstico é estabelecido pelo quadro clínico característico, sendo dispensável a utilização de exames complementares².

PK é definido como a combinação de dois ou mais dos seguintes achados cardinais: tremor, rigidez muscular, bradicinesia, e instabilidade postural²⁻⁶. Frequentemente há também comprometimento cognitivo, que associado ao distúrbio motor, gera incapacidade comparável àquela vista na doença vascular cerebral grave².

Dentre as causas de PK, predomina a Doença de Parkinson Idiopática (DPI), descrita originalmente por James Parkinson em 1817 - *An essay on shaking palsy*, seguida por Parkinsonismo induzido por drogas (PID)^{2,4-6}. Entretanto, diversas condições podem ser identificadas como causadoras de síndrome parkinsoniana (PK), tais como : doença de Wilson, doença de Huntington, síndrome de Shy-Drager, degeneração estriatonigral, paralisia supranuclear progressiva (PSP), doença com corpúsculos de Lewy difusos, doença de Creutzfeldt-Jakob, parkinsonismo vascular, hidrocefalia, encefalites (incluindo HIV e toxoplasmose), exposição a toxinas (por exemplo MPTP, monóxido de carbono, ferro e manganês), traumatismo crânio-encefálico (TCE), reação adversa a vacinas e tumores do sistema nervoso central (SNC)^{3,5-18}.

A DPI é um dos distúrbios de movimento mais encontrados na população idosa, representando até 70% dos pacientes acompanhados em clínicas especializadas de qualquer parte do mundo^{2,5}. Sua prevalência tem sido estimada entre 85 e 200 casos por 100.000 pessoas e tende a aumentar com a idade, ocorrendo em torno de 1 a 2% das pessoas acima de 65 anos^{2,3,5,19,20}. A doença ocorre em todos os grupos étnicos e distribui-se de forma praticamente igualitária em ambos os sexos³.

Além dos sinais e sintomas já citados acima, ao longo dos anos foram sendo descritos outros e acrescentando-se dados àqueles já existentes, de forma que pode-se fazer um esboço do quadro clínico de um paciente parkinsoniano.

DPI geralmente inicia-se na meia idade ou idade avançada, gerando incapacidade progressiva com o tempo. O tremor é o sinal mais marcante, em geral de 4 a 6 Hz e

tipicamente é mais evidente em repouso, agravando-se com tensão emocional. Em contrapartida, desaparece com o sono e é atenuado por movimentos ativos do membro. Muitas vezes inicia com uma flexão-extensão rítmica dos dedos, mão ou pé, ou com a pronação ou supinação do antebraço e freqüentemente fica restrito inicialmente a um dos membros ou a dois membros em um dos lados do corpo, antes de generalizar-se. Pode eventualmente comprometer a boca e o queixo. Porém, em 10 a 15% dos pacientes, o tremor é mais rápido (7 a 8 Hz) e postural, assemelhando-se ao tremor essencial tanto clinicamente quanto em sua resposta à farmacoterapia³.

A rigidez, definida como um aumento da resistência à movimentação passiva, é um outro sintoma comum, responsável pela postura em flexão observada na maioria dos pacientes. Entretanto, a característica mais incapacitante geralmente é a bradicinesia (ou, em sua forma mais grave, a acinesia), uma lentidão de movimentos voluntários e uma redução associada dos movimentos automáticos, como deglutição de saliva, piscar e o balançar dos braços ao deambular^{2,3}.

Observa-se uma expressão facial fixa, com alargamento das fissuras palpebrais e diminuição das piscadas. Pode haver blefaroclono (tremor das pálpebras fechadas) blefaroespasma (fechamento involuntário das pálpebras) e sialorréia, não por aumento da secreção de saliva, mas sim por diminuição da deglutição espontânea da mesma. A voz é hipofônica e mal modulada (monótona). A força é preservada, mas os movimentos finos ou rapidamente alternantes são prejudicados. A combinação de tremor, rigidez e bradicinesia gera uma caligrafia pequena, trêmula e, com freqüência, ilegível^{2,3}.

Os pacientes têm dificuldade de se levantar da cama ou de uma poltrona e tendem a assumir uma postura fletida quando estão de pé. Muitas vezes é difícil iniciar a deambulação e os pacientes podem inclinar-se cada vez mais para a frente, até conseguirem avançar. Andam em passos pequenos e arrastados, não balançam os braços, apresentam instabilidade (especialmente ao se virarem) e podem ter dificuldades para interromper a marcha. Alguns pacientes caminham com uma marcha festinante, ou seja, com uma velocidade crescente para evitar que caiam em virtude de seu centro de gravidade anormal^{2,3}.

Os reflexos tendíneos não costumam sofrer alterações e as respostas plantares são flexoras. Diferente do observado em outros indivíduos, a percussão repetida (cerca de 2 Hz)

sobre a glabella produz uma resposta de piscar persistente (sinal de Myerson),. Um humor deprimido é comum e com frequência evidencia-se déficit da função cognitiva, às vezes resultando em demência franca, nos casos mais avançados³.

Embora a maioria dos autores classifiquem DPI como um distúrbio do movimento, os sinais e sintomas descritos acima evidenciam que o quadro clínico da DPI não limita-se às alterações motoras, mas antes representa uma enfermidade complexa que acomete as funções cognitivas passando por alterações das funções endócrinas e neurovegetativas²⁰.

A respeito da síndrome motora que caracteriza a DPI, salientamos que ela resulta da destruição maciça dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal resultando na redução das concentrações de dopamina (DA) estriatal e, conseqüentemente, em menor excitação talâmica do córtex motor^{3,5,11-13,15,19,20,23-26}. O grau de depleção da DA estriatal encontra-se associado à severidade da doença. Para o aparecimento dos sintomas característicos do PK, não importando qual etiologia, é necessário que haja perda de 80-85% dos neurônios nigrais e que a depleção da DA estriatal seja de 80% aproximadamente. A duração do período subclínico do PK pode variar de 1 a 20 anos, durante o qual as concentrações de DA encontram-se diminuídas, porém ainda não o suficiente para que as manifestações clínicas ocorram^{20,23}.

O processo degenerativo tem lugar nos neurônios pigmentados do mesencéfalo, sendo mais evidente na porção compacta da substância negra (SNc) e no locus coeruleus. Histologicamente, a lesão na SNC pode ser definida pela presença dos corpos de Lewy, uma inclusão citoplasmática eosinofílica intraneuronal localizada nos núcleos dopaminérgicos e colinérgicos, e pela perda da pigmentação dos neurônios da substância negra. Também é comum ocorrer perda neuronal no globo pálido e putâmen^{3,5,11-13,15,19,20,23-26}.

Outros neurotransmissores, como a norepinefrina, também sofrem depleção, com conseqüências clínicas ainda indefinidas, mas que talvez contribuam para a depressão, disautonomia e alteração das funções neuroendócrinas³.

As perdas de células neuronais e de neurotransmissores expostas acima foram originalmente descritos para explicar a fisiopatologia da DPI, mas podem aplicar-se perfeitamente a todas as outras causas de PK. De fato, apesar de haver algumas diferenças

nos mecanismos causais de acordo com cada etiologia, o resultado final é o mesmo : redução estriatal da função dopaminérgica.

Quanto a segunda causa mais prevalente de PK, o PID, inúmeras substâncias com ação anti-dopaminérgica foram implicadas ao longo dos anos como sendo causadoras da síndrome (**Quadro 1**), mas até há alguns anos drogas neurolépticas respondiam pela quase totalidade dos casos⁷. Entretanto, com o passar do tempo, diversas outras medicações foram sendo incriminadas, com especial destaque em nosso meio para duas delas : flunarizina (Fz) e cinarizina (Cz). Estas drogas, não fosse pela alta toxicidade que exercem sobre o SNC, poderiam ser consideradas placebos, pois ambas possuem eficácia questionável^{7,27}.

QUADRO 1 – Drogas capazes de induzir Parkinsonismo.

- Ácido mefenâmico	- Alfa-metildopa	- Amiodarona
- Amlodipina	- Butirofenonas (Ex : Haloperidol)	
- Captopril	- Ciclosporina	- Cinarizina
- Cisaprida	- Citalopram	- Diazepam
- Difenidramina	- Diltiazem	- Dissulfiram
- Domperidona	- Fenitoína	- Flunarizina
- Fenotiazinas (Ex : Clorpromazina)		- Fluoxetina
- Meperidina	- Metoclopramida	
- MPTP	- Naproxeno	- Nifedipina
- Olanzapina	- Paroxetina	- Reserpina
- Risperidona	- Sertralina	- Sulpirida
- Tetrabenazina	- Valproato de sódio	- Verapamil

Modificado de Trevisol-Bittencourt PC. Flunarizina induzindo parkinsonismo. Arquivos Catarinenses de Medicina 1990 Jan-Mar ;19(1): 81-4.

Cinarizina e flunarizina são drogas bloqueadoras da entrada de cálcio na célula, possuindo também ação anti-histamínica, anti-serotoninérgica e anti-dopaminérgica. A Fz é, na verdade, um derivado difluorinado da Cz, com maior potência (2,5 a 15 vezes) e meia vida plasmática mais longa e difere da Cz por apresentar um radical piperazínico em sua

molécula, o que a torna estrutural e quimicamente semelhante às drogas neurolépticas e anti-histamínicas^{4-7,27-35}.

Trata-se de drogas amplamente utilizadas no tratamento de transtornos isquêmicos, encefálicos ou periféricos, particularmente em *síndromes labirínticas*. Mais recentemente tem sido empregadas na profilaxia de enxaquecas e como coadjuvante de drogas anti-epiléticas maiores^{4-7,27-35}. A literatura cita ainda sua utilização experimental como potencializador da vincristina no tratamento do melanoma²⁷.

Ambas apresentam diversos efeitos colaterais indesejáveis, sendo os mais comuns cefaléia, astenia, sonolência, insônia, rash cutâneo e distúrbios digestivos tipo náuseas e epigastria^{29,34}. Porém, nos últimos 20 anos, inúmeros autores, em diferentes partes do mundo, têm associado o seu uso ao aparecimento de sinais e sintomas mais graves, como acatisia, discinesia tardia, depressão, e, sobretudo, PK^{4-7,27-45}.

Atualmente, relatos de casos de PID são exageradamente freqüentes, sugerindo que possam ter superado a genuína DPI como principal etiologia deste problema. É bastante provável que interesses econômicos escusos sejam a origem da pouca divulgação de PID entre médicos^{7,27}.

Por outro lado, a demora excessiva no diagnóstico e no tratamento desses peculiares pacientes acaba por condená-los a uma vida deprimente, onde incapacidade artificialmente criada, ceifa as melhores virtudes que um ser humano poderia ter: independência física e intelectual. O mais hediondo é constatar que PID é freqüentemente atribuído à *idade avançada*, ao invés de ser identificado como uma lamentável iatrogenia médica^{7,27}.

2 REVISÃO DE LITERATURA

James Parkinson (1755 – 1824), grande homem, atuante em diversas áreas, foi um brilhante clínico geral em Londres; além de várias contribuições à ciência médica, onde destaca-se a monografia intitulada *Um Ensaio sobre a Paralisia Agitante*, publicada em 1817, teve importante participação nos movimentos políticos que fervilhavam na época. Sob a influência dos ideais da Revolução Francesa, arriscava sua integridade física e intelectual escrevendo sob o pseudônimo de “Old Hubert”, confeccionando e distribuindo panfletos políticos contra o governo tirano e corrupto que imperava naquele tempo^{2,21}.

Na descrição inicial de 1817 James Parkinson apresenta seis casos clínicos, todos de homens, com idades entre 50 e 72 anos, sendo que três foram examinados pessoalmente, dois foram encontrados na rua casualmente e examinados *a posteriori* e um dos casos não foi avaliado - “The lamented subject of wich was only seen at a distance”².

A enfermidade, então intitulada “paralisia agitante”, foi definida como uma doença caracterizada pela presença de movimentos involuntários tremulantes, com diminuição da força muscular, com tendência para a inclinação do tronco para a frente e com alteração da marcha (festinação), tendo os sentidos e o intelecto preservados. A evolução da doença foi caracterizada pela presença de tremores (inicialmente das mãos e posteriormente difusos), com piora da marcha (passos curtos), quedas frequentes, obstipação, disartria, dificuldade de deglutição, sialorréia constante, incontinência urinária e finalmente anartria^{2,22}.

Parkinson, na sua clássica descrição, ainda interrogou a possibilidade da medula espinhal cervical, na junção com a medula oblonga (bulbo), ser a possível sede anatômica da doença, secundariamente a traumatismos locais².

Apesar da publicação e da divulgação do ensaio sobre a paralisia agitante por James Parkinson, a doença somente tornou-se bem conhecida pelos clínicos na segunda metade do século XIX, após a contribuição de vários outros neurologistas, com destaque especial para as observações de Charcot².

Jean-Martin Charcot nasceu em Paris em 29 de novembro de 1825, filho de um construtor de carruagens, e faleceu na província de Morvan, no interior da França, em 16 de

agosto de 1893, aos 68 anos de idade, já mundialmente consagrado como o pai da Neurologia moderna².

As suas contribuições para a Medicina, particularmente para a Neurologia, são de tamanha ordem, que se encontra sua influência marcante nas principais doenças neurológicas conhecidas. De forma resumida, pode-se citar as seguintes : a descrição da doença do neurônio motor, também chamada de esclerose lateral amiotrófica - ELA (conhecida como doença de Charcot) ; a esclerose múltipla (definida por Charcot e Vulpian como esclerose em placas) ; a artropatia tabética ; a doença de Charcot-Marie-Tooth ; a claudicação intermitente ; a patogênese da hemorragia cerebral (através da descrição dos microaneurismas de Charcot-Bouchard) ; os estudos sobre afasias, sífilis, paralisia facial, epilepsia, histeria, hipnose e, especialmente, sobre a Doença de Parkinson².

Foi Charcot quem sugeriu a mudança do nome da enfermidade de paralisia agitante para Doença de Parkinson (“La maladie de Parkinson”), em homenagem à clássica descrição do colega inglês. Além disso, foi Charcot quem definiu a presença do que ele chamou de os quatro sinais cardinais da doença : tremor, lentidão de movimentos (bradicinesia), rigidez e dificuldades de equilíbrio (instabilidade postural), apresentando critérios para o diagnóstico diferencial e sugerindo o primeiro tratamento medicamentoso para a doença. Em 1877, ele indicou como terapêutica um precursor dos alcalóides da beladona, a hioscinamida, que é uma substância com propriedades anticolinérgicas².

Finalmente, desde que alguns dos pacientes descritos por Charcot apresentaram na sua evolução, melhora clínica ou cura, poder-se-ia interrogar da existência de parkinsonismo secundário (por drogas, por exemplo) nestes pacientes².

A primeira descrição de PID foi feita no Brasil por De Melo-Souza em 1984, durante o IX Congresso Brasileiro de Neurologia, em Goiânia. O autor apresentou 5 (cinco) casos de mulheres idosas que desenvolveram PK e Depressão após o uso de flunarizina^{4,36}. Ainda o mesmo autor, 5 anos mais tarde, em um estudo apresentado no Encontro Anual da Academia Americana de Neurologia , encontrou sinais de PK ao exame neurológico de 27 pacientes, em uma série com 28 indivíduos (25 mulheres e 3 homens) que haviam usado Fz previamente por pelo menos 20 dias (média de 6 meses), numa dose diária de 10 mg, para o tratamento de tontura. Neste estudo, a idade dos pacientes variou de 52 a 79 anos, com média de 66,7 anos^{4,37}.

Também em 1984, Stephen e Williamson apresentaram um série de 95 casos de PK encaminhados a um serviço de geriatria de Edimburgo, na Escócia. Nesse estudo, em 48 (51%) dos pacientes o PK esteve associado à prescrição de drogas (PID), sendo um derivado fenotiazínico – proclorperazina, o maior responsável (21 casos). As demais drogas encontradas foram tioridazina (13 casos), haloperidol (4 casos), trifluoperazina (3 casos), trimeprazina (2 casos) e outras (5 casos). Em 66% desses pacientes os sinais de PK desapareceram com a retirada da medicação causal, com um intervalo de tempo médio de 7 semanas (variação de 1 a 36 semanas). Fato importante de ser ressaltado é o de que os próprios autores afirmam no trabalho que em nenhum dos 21 casos de PID associados ao uso de proclorperazina havia uma indicação válida para o uso dessa substância, o que denota tratar-se de PK iatrogênico¹.

Em 1986, Chouza et al., do Instituto de Neurologia de Montevideu - Uruguai, apresentaram 12 pacientes com PK induzido pela Fz, sendo que em 11 deles depressão estava associada, 4 desenvolveram discinesia tardia, e 1 desenvolveu acatisia somada ao PK. Nesse estudo, 8 (66%) pacientes eram mulheres e 4 (34%) eram homens, sendo a média de idade de 64.7 anos. O tempo de uso da droga antes do aparecimento dos sintomas variou de 3 semanas a 15 meses, e as doses utilizadas entre 10 e 40 mg/dia, com uma média de 22,9 mg/dia³¹.

Neste mesmo ano, Meyboom et al., publicaram o caso de um paciente holandês de 68 anos de idade que desenvolvem PK e depressão após utilizar Fz por um período de 1 ano, com dose diária de 10 mg. No mesmo trabalho, apresentam 21 pacientes (19 mulheres e 2 homens) que desenvolveram depressão isolada após o uso da mesma droga num intervalo de tempo variando entre 1 semana e 14 meses (média de 3,5 meses). Nesses pacientes, as doses estavam entre 5 e 20 mg/dia, e a idade média foi de 50 anos (24 a 79 anos)⁴⁴.

Em San Marino, também em 1986, D'Alessandro et al. apresentaram 9 pacientes com depressão e 7 pacientes que, embora não tivessem o diagnóstico de PK, desenvolveram outra reação extra-piramidal, a bradicinesia, após o uso de Fz⁴².

Em outra região da Itália, Florença, ainda no ano de 1986, Benvenuti et al. trouxeram à tona outros 16 casos (13 mulheres e 3 homens) de reações extrapiramidais induzidas pelo uso de Fz, com dose de diária de 10 mg. O tempo entre o início da

medicação e o aparecimento dos sintomas variou de 2 a 48 meses (média de 14,7 meses), e a média de idade foi de 69,7 anos⁴⁶.

Em 1987, Wilson et al. apresentaram um estudo sobre o prognóstico de pacientes que haviam tido o diagnóstico de PID⁴⁰. Eles acompanharam em Edimburgo os pacientes do relato pioneiro de Stephen e Williamson¹, e obtiveram os seguintes resultados : 78% dos homens e 39 % das mulheres haviam ido a óbito num período de 41 meses. Quanto aos pacientes sobreviventes e cujo PID havia desaparecido, com 18 meses de seguimento 12% deles passaram a apresentar Doença de Parkinson Idiopática. Quando esse seguimento foi estendido para 41 meses, esse número cresceu para 25%. Com esses dados, os autores concluíram que o fato de uma pessoa ter desenvolvido PID em alguma época da vida, especialmente se na velhice, leva a uma permanente disfunção da atividade dopaminérgica, e mesmo que os sintomas venham a desaparecer, esses indivíduos passam a ter um risco aumentado de desenvolver DPI⁴⁰.

No mesmo ano, Micheli et al. acompanharam 15 pacientes (11 mulheres e 4 homens) argentinos que apresentaram reações extra-piramidais após o uso de Cz e Fz. Neste estudo, 11 pessoas tiveram PK, 1 acatisia aguda, 1 acatisia persistente, 1 tremor orofacial e 1 com reação distônica aguda. Depressão esteve associada em 7 pacientes. O tempo de uso das drogas até o aparecimento dos sintomas variou de 4 horas a 4 anos³².

No ano seguinte (1988), num estudo da Universidade de Bolonha na Itália, Cortelli et al. acompanharam 17 pacientes (11 homens e 6 mulheres) com idade variando entre 10 e 16 anos que utilizaram Fz (5 mg/dia) durante um mês para a prevenção de ataques de enxaqueca. Dosando as concentrações de alguns hormônios (GnRH, TRH e prolactina), os autores concluíram que o uso da medicação levou a um evidente efeito anti-dopaminérgico²⁸.

No mesmo ano, durante o 13º Congresso Brasileiro de Neurologia, Bezerra et al. apresentaram 26 pacientes (21 mulheres e 5 homens) que desenvolveram PK durante o uso de Cz e/ou Fz. As doses variaram de 10 a 30 mg/dia para a Fz e 75 a 225 mg/dia para a Cz. Depressão foi encontrada em 19 pacientes. A idade média dos indivíduos foi de 69 anos (53 a 79 anos)³⁹.

Ainda em 1988, Capellà et al., da Universidade de Barcelona (Espanha), publicaram um estudo sobre os efeitos colaterais da Cz e Fz. Eles reportaram 116 casos, sendo que em

87 as reações adversas encontradas foram sintomas extra-piramidais e/ou depressão. As doses das medicações foram de 150 mg/dia para a Cz e 10 mg/dia para a Fz. O intervalo de tempo entre o início da droga e o aparecimento dos sintomas variou entre 2 dias e 10 meses. Os autores afirmam ainda que cerca de 5 a 7% da população maior de 60 anos daquele país estavam em uso crônico de Cz³³.

Em 1989 Fontanari apresentou 8 casos de PK grave induzidos pelo uso crônico de Fz. Neste estudo de Porto Alegre (Brasil), a idade dos pacientes esteve entre 55 e 68 anos, com média de 62,25 anos, e o tempo necessário para o surgimento dos sintomas variou entre 2 e 24 meses (média de 8,38 meses)²⁷.

No mesmo ano, Sá e Heinisch, de Florianópolis (Brasil), publicam o caso de 19 pacientes (17 mulheres e 2 homens) com PK induzido pelo uso de Fz. A idade média foi de 66 anos (37-76 anos), a dose da droga variou de 10 a 40 mg/dia (média de 16 mg/dia), e o tempo de uso até o início dos sintomas esteve entre 7 dias e 1 ano. Depressão foi encontrada em 13 pacientes (68,5% da amostra)³⁴.

No ano seguinte, Bittencourt, também de Florianópolis, publica o caso de um paciente masculino de 72 anos que apresentou PK severo após o uso de Fz ininterruptamente por 8 meses, com uma dose diária de 10 mg⁷.

Em 1991, Fontanari relata um novo caso de distúrbio do movimento induzido pelo uso de Fz. O autor apresenta o caso de uma paciente de 72 anos que desenvolveu discinesia tardia após o uso contínuo de 10 mg/dia de Fz por um período de 1 ano⁴⁷.

Em 1993, Cunha et al., publicam um trabalho contendo onze casos (8 mulheres e 3 homens) de PK induzido por Fz e Cz. A idade média dos pacientes foi de 66,6 anos (37 a 78). O tempo de exposição variou entre 3 meses e 7 anos, com média de 24 meses. As doses das drogas estavam entre 10 e 30 mg/dia para Fz e entre 75 e 225 mg/dia para Cz. Em 72,7% dos pacientes, depressão esteve associada⁴⁸.

Novamente em 1993, Galhardo et al., de Natal (Brasil), apresentam o caso de uma paciente de 48 anos que desenvolveu PK induzido pelo uso de Fz por 3 meses, com uma dose de 10 mg/dia²⁹.

Em 1995, Avorn et al., de Massachusetts (EUA), publicam um estudo de caso-controle com 3512 pacientes, com idades variando entre 65 e 99 anos, no qual o grupo controle era composto por indivíduos não tomando neurolépticos, e no outro grupo os

indivíduos estavam sujeitos à ação dessas drogas. O parâmetro comparado foi a necessidade do uso de medicações anti-parkinsonianas nos dois grupos. O resultado encontrado foi que o grupo que fez uso de medicamento neuroléptico esteve 5,4 vezes mais propenso a iniciar medicação anti-parkinsoniana que o grupo controle. As drogas mais relacionadas foram haloperidol, clorpromazina, tioridazina e tiotixeno⁴⁹.

Em Minas Gerais (Brasil), no ano de 1998, Cardoso et al. apresentam um estudo sobre a etiologia de PK nos pacientes de uma clínica de distúrbios de movimento. Encontraram PK em 338 (30,7%) dos 1100 indivíduos atendidos na clínica. As diferentes etiologias estavam assim divididas: DPI em 68,9% dos pacientes, PID em 13,3%, PK vascular em 4,7%, PSP em 2% e AMS em 1,8%. As medicações responsáveis pelo PID foram Haloperidol (17), Cz (12), Fz (8), clorpromazina (3) e outras (10). A idade média desses pacientes era de 57,2 anos⁵.

Neste mesmo ano, Garcia-Ruiz et al., publicam um estudo realizado em Madrid (Espanha), em que comparavam as diferenças entre um grupo de pacientes com diagnóstico de PK induzido por Fz e Cz (36) e outro grupo com DPI (38). A idade média foi de 70 anos para PID e 59,1 anos para DPI. O sexo feminino foi encontrado em 30 dos 36 pacientes com PID e em 20 dos com DPI. Já o número de homens, foi de apenas 6 de 36 para os com PID e de 18 em 38 dos com DPI. No seguimento em 18 meses, 28% dos pacientes com PID ainda preenchia os critérios de PK. Em 24 meses, esse número chegava a 14%³⁵.

Em 1999, Ortí-Pareja et al., também de Madrid, apresentam 100 (74 mulheres e 26 homens) pacientes com o diagnóstico de síndromes motoras tardias induzidas por drogas. 72 pacientes tiveram o diagnóstico de síndrome buco-língua-mastigatória, 30 de tremor, 22 de acatisia e 16 de distonia. Desses pacientes, 42 apresentavam PID concomitantemente. As drogas mais encontradas foram antipsicóticos, benzaminas, tietilperazina e Cz. A idade média dos pacientes foi de 69,4 anos³⁸.

Também em 1999, Zamora e Argote publicam na Colômbia um estudo retrospectivo de 4 anos, onde apresentam 19 pacientes (16 mulheres e 3 homens) com PID, com idades variando entre 51 e 85 anos (média de 71). As drogas envolvidas foram Cz, Fz, verapamil, diltiazem, nimodipina e isradipina, todos bloqueadores dos canais de cálcio. O tempo de uso das medicações esteve entre 6 meses e 10 anos⁵⁰.

Ainda no mesmo ano, Werneck e Alvarenga publicam um estudo conduzido na cidade do Rio de Janeiro (Brasil) em que foram acompanhados 92 pacientes com PK e 110 controles. O uso de drogas conhecidas como causadoras da síndrome foi encontrado em 23,9% dos pacientes com diagnóstico de PK, e em apenas 3,63% dos pacientes do grupo controle¹⁵.

Dois anos após, em 2001, Filho et al., apresentam um estudo em que acompanharam 150 pacientes em um ambulatório de transtornos do movimento em Salvador (Brasil). Destes pacientes, 35,7% tiveram diagnóstico de DPI, 24,5% eram PK secundário, 18,2% apenas tremor, 9,1% discinesia, 6,3% distonia e 5,6% coreia. Dentro do PK secundário, 65,7% era de origem vascular, 14,3% PID, 11,4% tóxica, 5,7% traumática e 2,9% metastática. As drogas relacionadas ao PID não foram citadas no trabalho⁵¹.

Em 2004, Teive et al., publicam um artigo de revisão histórica sobre PK induzido por Fz e Cz, onde a maior parte dos trabalhos com relevância sobre o tema são abordados, e algumas considerações pessoais são feitas⁴.

Também em 2004, Fabiani et al., de Curitiba (Brasil), relatam um estudo sobre 26 pacientes em uso crônico de Fz e Cz. Do total, 9 pacientes (34%) apresentaram o diagnóstico de PID. As doses médias das medicações foram de 11,2 mg/dia para Fz e de 72,1 mg/dia para Cz³⁰.

3 OBJETIVOS

O principal objetivo desse trabalho foi averiguar a prevalência de parkinsonismo e suas causas em uma população idosa asilar, com enfoque especial para a possível presença de Parkinsonismo Induzido por Drogas.

Secundariamente, pretendemos alertar a classe médica para a presença dessa entidade em nosso meio, de tal forma a prevenir a ocorrência de novos casos e incentivar o diagnóstico e tratamento precoces desses pacientes.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal.

4.2 CASUÍSTICA

Foram incluídos no estudo **47** indivíduos idosos (60 anos ou mais), de ambos os sexos, residentes na instituição de repouso Lar da Terceira Idade São Francisco de Assis, localizado na cidade de Santo Amaro da Imperatriz, região da Grande Florianópolis.

- Critérios de inclusão:

- ❖ Para PK - foram incluídos no diagnóstico de PK todos os pacientes que apresentaram 2 ou mais dos seguintes achados cardinais: tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural.

- ❖ Para PID: foram considerados como apresentando PID todos os pacientes que possuíam relação temporal entre o uso de medicação sabidamente causadora de PK e o surgimento dos sintomas de PK.

- ❖ Para DPI: foram considerados como diagnóstico de DPI todos os pacientes que preenchiam o critério de inclusão para PK, mas que não preenchiam o critério de PID, ou seja, apresentavam PK mas sem relação temporal com o uso de medicações.

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados na próxima instituição (Lar da Terceira Idade São Francisco de Assis) através de entrevista clínica e exame neurológico conduzidos pelos autores, complementados por análise dos prontuários e informações obtidas junto a familiares.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram analisados com o auxílio dos *softwares Microsoft Word e Microsoft Excel*, versão *XP*.

As variáveis foram expressas em números absoluto e percentual.

5 RESULTADOS

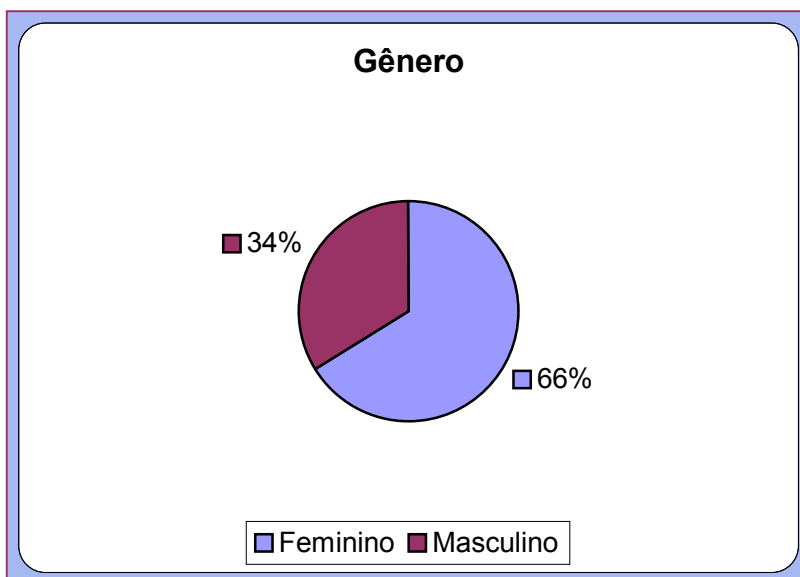
Dos 47 indivíduos residentes no Lar da Terceira Idade São Francisco de Assis, 31 (66%) eram do gênero feminino e os outros 16 (34%) do gênero masculino, conforme pode ser observado na Tabela 1 e no Gráfico 1.

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes residentes no Lar São Francisco de Assis segundo o gênero, em número absoluto e percentual.

<i>Gênero</i>	n	%
Feminino	31	65,96%
Masculino	16	34,04%
Total	47	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Lar São Francisco de Assis (2004).

GRÁFICO 1- Distribuição dos pacientes residentes no Lar São Francisco de Assis segundo o gênero, em percentual.



Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Lar São Francisco de Assis (2004).

A idade dos pacientes variou de 60 a 99 anos, com média de 77,13 anos.

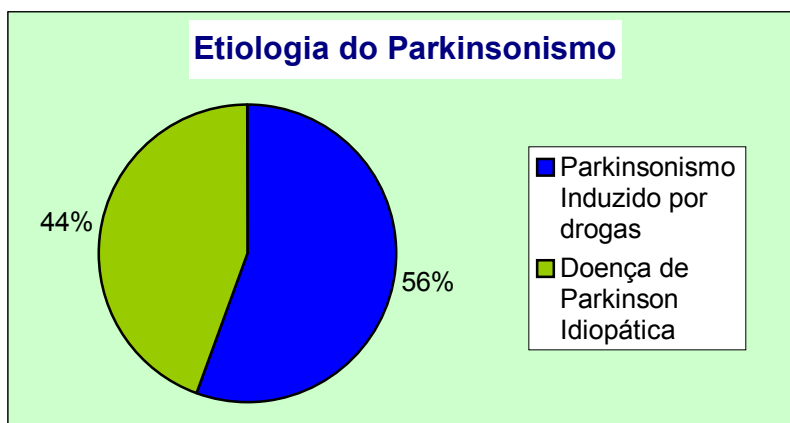
Quanto à prevalência de PK, dos 47 pacientes residentes na instituição, 9 (19,15%) deles apresentavam critérios para esse diagnóstico, sendo todos (100%) do gênero feminino. A média de idade dos pacientes com PK foi de 79,5 anos. Entre os pacientes com o diagnóstico de PK, 5 (55,55%) correspondiam à PID e os outros 4 (44,45%) tiveram o diagnóstico de DPI, conforme pode ser visto na Tabela 2 e no Gráfico 2.

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes com PK conforme a etiologia, em número absoluto e percentual.

<i>Etiologia do PK</i>	n	%
PID	5	55,55%
DPI	4	44,45%
Total	9	100%

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Lar São Francisco de Assis (2004).

GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes com PK conforme a etiologia, em percentual



Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Lar São Francisco de Assis (2004).

Destaca-se que 5 (10,64%) de toda a amostra exibia inequívocos sinais de PID. As drogas identificadas foram neurolépticos (haloperidol e levomepromazina) e bloqueadores de canais de cálcio (cinarizina/flunarizina).

Não foi possível determinar o tempo de uso das drogas até o aparecimento dos sintomas.

6 DISCUSSÃO

Em nossa amostra observamos um predomínio de pessoas do sexo feminino (66%) em relação aos do sexo masculino (34%). Estes dados são similares ao encontrado em outras casas do gênero, onde sempre há um número maior de mulheres. A idade dos indivíduos variou de 60 a 99 anos, aspecto igualmente semelhante ao visto em outras instituições do mesmo tipo.

A prevalência de PK na população estudada foi de **19,15%**, muito acima daqueles citados na literatura como esperados na população geral^{2,3,5,19,20}. Desse total, apenas 44,45% tiveram como etiologia a original DPI, sendo os 55,55% restantes devido a PID. Ainda que os dados prévios a respeito dessa subpopulação sejam muito limitados, pode-se afirmar que os resultados encontrados demonstram uma realidade muito diferente daquela citada pela maioria dos autores, onde a original DPI é apontada como sendo a principal etiologia de PK^{2,4-6,30,50,51}. Entretanto, esse não é o primeiro trabalho a sugerir que o PID possa ter se tornado a principal etiologia de PK^{1,7,27}.

Não podemos deixar de tecer algumas observações a respeito dos casos de PID. Embora não possamos confirmar com 100% de certeza que todos os casos foram realmente induzidos pelas drogas, consideramos como sendo essa a etiologia devido a correlação temporal entre o surgimento dos sintomas e o uso de drogas sabidamente causadoras de síndrome parkinsoniana. Entretanto, admitimos que algum desses pacientes possa, na verdade, ter a original DPI precipitada pelo uso de medicações com ação anti-dopaminérgica.

O predomínio de pacientes do sexo feminino (100%), também foi observado pela maioria dos investigadores e permanece sem uma justificativa razoável^{27,29-32,34,36,37,39,46,48,50}. Entretanto, uma possível explicação seria o fato de as mulheres idosas serem mais freqüentemente intoxicadas com prescrições inapropriadas. Anedoticamente, percebe-se que elas sofrem mais de "labirintite", e muito provavelmente por isso, usam cronicamente *panacéias anti-tontura* desde há muito identificadas como causas de PK.

As medicações encontradas como causadoras de PID foram neurolépticos (haloperidol e levomepromazina) e os bloqueadores dos canais de cálcio (cinarizina e flunarizina). Diversos estudos nos últimos 20 anos têm incriminado essas mesmas medicações, além de várias outras, como potenciais causadoras dessa síndrome^{1,4,5,7,27-40,42,44,46-50}. Dentre esses estudos, destacam-se os de De Melo-Souza em 1984 e 1989, Chouza et al. em 1986, Micheli et al. em 1987, Capella et al. em 1988, Fontanari JL em 1989, Bezerra JMF em 1993 e Cardoso et al. em 1998.

Todavia, a despeito destes repetitivos alertas, o número de pessoas vitimadas cresce vertiginosamente entre nós. É possível que um ensino médico deficiente esteja na origem do problema. Estudantes que tivessem acesso a informações neuro-toxicológicas, seriam mais tarde profissionais hábeis em detectar iatrogenias diversas, que pela volúpia da indústria farmacêutica tendem naturalmente a se tornarem mais e mais freqüentes.

Com certeza o “Velho Humberto”, pseudônimo usado por James Parkinson para denunciar a tirania do governo inglês no princípio do século XIX, abominaria as escusas razões de natureza comercial que estão dando na atualidade um caráter epidêmico à síndrome que ostenta o seu nome. Finalizando, frente a uma pessoa com sinais de PK, antes de se estabelecer o diagnóstico de DPI, recomenda-se fortemente excluir a possibilidade de tratar-se de PID.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de PK encontrada na população em estudo (19,15%) foi muito superior à da população geral, sendo que o PID correspondeu a 55,55% de todos os casos de PK, bem acima dos resultados citados na literatura. A principal causa desta alta prevalência de PID é iatrogenia, com prescrição abusiva de drogas tóxicas ao SNC. Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) dizia ...”*todas as substâncias são venenosas; não há nenhuma que não o seja. É a dosagem certa que distingue entre o veneno e o remédio*”. Frente às revolucionárias pílulas oferecidas diuturnamente pela indústria farmacêutica o legado de Paracelso deveria ser evocado por todos àqueles envolvidos no ensino sábio da Medicina.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas para a confecção desse trabalho estão de acordo com a terceira edição da Normatização para os Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, resolução nº 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 05 de julho de 2001.

REFERÊNCIAS

1. Stephen JP, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984 Nov 10;2: 1082-3.
2. Teive HAG. O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr* 1998 Mar; 56(1): 141-5.
3. Aminoff MJ. Doença de Parkinson e outros Distúrbios Extrapiramidais. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Medicina Interna*. 15 ed. Rio de Janeiro : Mc Graw Hill; 2002. v.2. p. 2548-56.
4. Teive HAG, Troiano AR, Germiniani FMB, Werneck LC. Flunarizine and cinnarizine-induced parkinsonism: a historical and clinical analysis. *Parkinsonism and related disorders* 2004;10: 243-5.
5. Cardoso F, Camargos ST, Silva Jr GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998 Jun;56(2): 171-5.
6. Werneck GL. Drug-induced parkinsonism: are cinnarizine and flunarizine implicated? *Cad. saúde colet.* 2001 Jan-Jul;9(1): 35-52.
7. Trevisol-Bittencourt PC. Flunarizina induzindo parkinsonismo. *Arquivos Catarinenses de Medicina* 1990 Jan-Mar ;19(1): 81-4.
8. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease : a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993 Jun ;43(6): 1173-9.
9. Tanner CM, Chen B, Wang W, Peng M, Liu Z, Liang X, et al. Environmental factors and Parkinson's disease : a case-control study in China. *Neurology* 1989 May ;39(5): 660-4.
10. Vingerhoets FJG, Snow BJ, Langston JW, Tetrad JW, Schulzer M, Calne DB. Evolution of subclinical dopaminergic lesions in MPTP-exposed humans. *Neurology* 1993 Apr ;43 Suppl A:389.

11. Tetrad JW, Langston JW. MPTP-induced parkinsonism as a model for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1989 Jan;80(126): 35-40.
12. Langston JW. The etiology of Parkinson's disease with emphasis on the MPTP story. *Neurology* 1996 Dec;47 Suppl 3: 153-60.
13. Ponzoni S, Cairasco NG. Neurobiologia do parkinsonismo II. Modelos experimentais. *Arq Neuropsiquiatr* 1995 Set;53(3 Pt B): 711-7.
14. Tetrad JW, Langston JW, Irwin I, Snow B. Parkinsonism caused by petroleum waste ingestion. *Neurology* 1994 Jun;44(6): 1051-4.
15. Werneck ALS, Alvarenga A. Genetics, drugs and environmental factors in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1999 Jun;57(2 Pt B): 347-55.
16. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, et al. Occupational exposure to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997 Mar;48(3): 650-8.
17. Mattos JM, Rosso ALZ, Corrêa RB, Novis SAP. Movement disorders in 28 HIV-infected patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002 Set;60(3 Pt A): 525-30.
18. Costa MDL, Gonçalves LR, Barbosa ER, Bacheschi LA. Alterações da neuroimagem no parkinsonismo: estudo de cinco casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2003 Jun;61(2 Pt B): 381-6.
19. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *The Lancet* 1983 Dec 24;8365(6): 1457-9.
20. Ponzoni S, Cairasco NG. Neurobiologia do parkinsonismo I. substratos neurais e neuroquímica dos gânglios basais. *Arq Neuropsiquiatr* 1995 Set;53(3 Pt B): 707-10.
21. Tyler KL, Tyler HR. The secret life of James Parkinson (1755-1824): the writings of Old Hubert. *Neurology* 1986;36: 222-4.
22. Parkinson J. Na essay on the shaking palsy. London, Sherwood Neely and Jones, 1817. In: Crichtley M, McNememy WH, Walshe MR, Greenfield JG (eds). James Parkinson (1755-1824). A bicentenary volume of papers dealing with Parkinson's disease. London Macmillan;1955.

23. Martilla RJ, Rinne UK. Progression and survival in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1991;84(136): 24-8.
24. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed?. *Neurology* 1992 Jan;42(1 Suppl 1): 6-16.
25. Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996 Dec;47 Suppl 3: 161-70.
26. Brooks DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993 Dec;43(12 Suppl 6):6-16.
27. Fontanari, JL. Efeito collateral da flunarizina: parkinsonismo grave. *Arq Neuropsiquiatr* 1989 Set;47(3): 352-4.
28. Cortelli P, Santucci M, Righetti F, Pirazzoli P, Albani F, Baruzzi A, et al. Neuroendocrinological evidence of an anti-dopaminergic effect of flunarizine. *Acta Neurol Scand* 1988 Apr;77(4): 289-92.
29. Galhardo I, Coutinho MOM, Albuquerque ES, Medeiros LO. Parkinsonismo induzido pela flunarizina: a propósito de um caso. *Arq Neuropsiquiatr* 1993 Dez;51(4): 546-8.
30. Fabiani G, Pastro PC, Froehner C. Parkinsonismo e outros distúrbios do movimento em pacientes ambulatoriais sob uso crônico de cinnarizina ou flunarizina. *Arq Neuropsiquiatr* 2004 Set;62(3 Pt B): 784-8.
31. Chouza C, Caamaño JL, Aljanati R, Scaramelli A, De Medina O, Romero S. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986 Jun 7;8493(1): 1303-4.
32. Micheli F, Pardal MF, Gatto M, Torres M, Paradiso G, Parera IC, et al. Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987 May;37(5): 881-4.
33. Capella D, Laporte JR, Castel JM, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. *Br Med J* 1988 Sep 17;6650(297): 722-3.

34. Sá PND, Heinisch LMM. Parkinsonismo induzido pela flunarizina. *Arq Neuropsiquiatr* 1989 Dez;47(4): 471-3.
35. García-Ruiz PJ, Jiménez-Jiménez FJ, Yébenes JG. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* 1998;4: 211-4.
36. De Melo-Souza SE. Flunarizina, parkinsonismo e depressão. Abstracts do XI Congresso Brasileiro de Neurologia. Goiânia, Brasil ; 1984.
37. De Melo-Souza SE, Ragazzo PC. Neurologic side effects of flunarizine. *Neurology* 1989;39(Suppl 1): 390.
38. Pareja MO, Jiménez-Jiménez FJ, Vázquez A, Catalán MJ, Zurdo M, Burguera JA, et al. Drug-induced tardive syndromes. *Parkinsonism and related disorders* 1999;5: 59-65.
39. Bezerra JMF, Andrade LAF, Ferraz HB, Arouca EM, Gonçalves SA, Borges V, et al. Síndrome parkinsoniana induzida por flunarizina e cinarizina . *Arq Neuropsiquiatr* 1988 Set;46(Suppl): 348.
40. Wilson JA, Primrose WR, Smith RG. Prognosis of drug-induced Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1987 Feb 21;8530(1): 443-4.
41. Pereira JS, Bertolucci PHP, Ferraz HB, Andrade LAF. A study on the action of two calcium channel blockers (verapamil and flunarizine) upon an experimental model of tardive dyskinesia in rats. *Arq Neuropsiquiatr* 1992 Set;50(3): 263-8.
42. D'Alessandro R, Benassi G, Morganti G. Side-effects of flunarizine [letter]. *Lancet* 1986 Aug 23;8504(2): 463-4.
43. Amery W. Side-effects of flunarizine [letter]. *Lancet* 1986 Jun 28;8496(1): 1497.
44. Meyboom RHB, Ferrari MD, Dieleman BP. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine [letter]. *Lancet* 1986 Aug 02;8501(2): 292.
45. Traber J, Hoffmeister F, Kuhlmann J. Dihydropyridines and parkinsonism [letter]. *Lancet* 1986 Aug 02;8501(2): 292.

46. Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S, Somazzi P. Side-effects of flunarizine [letter]. *Lancet* 1986 Aug 23;8504(2): 463-4.
47. Fontanari JL. Discinesia tardia residual 24 meses após a suspensão do uso da flunarizina. *Rev Bras Neurol* 1991 Mai-Jun;27(3): 97-8.
48. Cunha CA, Bittencourt PRM, Kohlscheen KL, Mercer LM. Parkinsonismo reversível induzido por cinarizina e flunarizina. *Rev Méd Paraná* 1993 Jul-Dez;50(3): 13-16.
49. Avorn J, Bohn RL, Mogun HM, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, et al. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. *Am J Med* 1995 Jul;99(1): 48-54.
50. Zamora T, Argote E. Características clínicas y fármacos recibidos por los pacientes com diagnóstico de Parkinson. *Colombia Médica* 1999;30: 165-70.
51. Filho ASA, Costa BLP, Lobo CS, Fontes DB, Fontes JB, Pereira LRS, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com transtornos do movimento. *Psiquiatria na prática médica* [periódico online] 2001 Jan-Mar [capturado 2005 Fev 8]; 34(1): [8 telas] Disponível em: http://www.unifesp.br/dpsiq/polbr/ppm/original5_02.htm.